

W 1796 - 01

MEDICINAL COMPOSITION

Patent number: JP55024136
Publication date: 1980-02-21
Inventor: TAKEO KIMIHIKO others: 02
Applicant: ASAHI CHEM IND CO LTD
Classification:
- international: A61K47/00
- european:
Application number: JP19780097342 19780811
Priority number(s):

Report a data error here

Abstract of JP55024136

PURPOSE: To provide a stable solid medicinal composition which can be formed to a uniform tablet which disintegrates rapidly in water, by using crystalline cellulose and a specific starch as binder and a diluent.

CONSTITUTION: A composition containing $\geq 20\text{wt}\%$ of crystalline cellulose and denaturated starch, wherein the ratio of crystalline cellulose to the denaturated starch is 95/5-20/80. The denaturated starch is pref. the one containing 10-20% of component soluble in cold water, having an apparent density of 0.4-0.8g/ml and an angle of repose of ≤ 42 deg., and containing $\geq 90\%$ of component which passes the 100 mesh sieve. The binding and disintegrating characteristics of the denaturated starch are enhanced by the combined use with the crystalline cellulose.

Data supplied from the esp@cenet database - Patent Abstracts of Japan

⑫特許公報(B2) 昭56-11689

⑤ Int.Cl.³
A 61 K 47/00
//A 61 K 9/20
9/48

識別記号

庁内整理番号

7057-4 C
7057-4 C
7057-4 C

⑭公告 昭和56年(1981)3月16日

発明の数 1

(全6頁)

1

2

⑤4製剤組成物

⑥1特 願 昭53-97342

⑥2出 願 昭53(1978)8月11日

公 開 昭55-24136

⑥3昭55(1980)2月21日

⑦2発 明 者 竹尾公彦

延岡市旭町6丁目4100番地旭化成
工業株式会社内

⑦3発 明 者 佐藤文彦

延岡市旭町6丁目4100番地旭化成
工業株式会社内

⑦4発 明 者 上杉順夫

延岡市旭町6丁目4100番地旭化成
工業株式会社内

⑦5出 願 人 旭化成工業株式会社

大阪市北区堂島浜1丁目2番6号

⑦6代 理 人 弁理士 清水猛

⑥7特許請求の範囲

1 処方中の結晶セルロースと変性デンプンの合計量が少なくとも20重量%以上であり、結晶セル/変性デンプンの配合比が95/5~20/80であることを特徴とする固形製剤組成物。

2 10~20%の冷水可溶分を持ち、見掛密度が0.4~0.8g/ml、安息角が42度以下であり、少なくとも90%以上が100メッシュを通過するような変性デンプンを用いる特許請求の範囲第1項記載の固形製剤組成物。

3 結晶セルロース/変性デンプンの配合比が90/10~40/60である特許請求の範囲第1項記載の固形製剤組成物。

発明の詳細な説明

本発明は、錠剤およびカプセル剤等の製剤組成物に関するものである。さらに詳しくは、高速打錠や高速充填を可能にし、錠剤にあつては充填バラツキが小さく、錠剤硬度も高く磨損度が小で、

しかも崩壊、溶出とも良好であり、経時安定性に優れ、かつ糖衣掛け後に糖衣層が変質変形するという欠点もない画期的な錠剤組成物に関するものであり、カプセル剤にあつては、高速充填時の充填バラツキが小であり、得られるカプセル剤の崩壊が早く、かつ経時的にも安定なカプセル剤組成物に関するものである。

本発明は、結晶セルロースと特定のデンプンを固形製剤組成物中に含有することを特徴としてい

10る。

人体に投与される錠剤、カプセル剤は、その薬効を速やかに発現するために体液中、たとえば胃液中で迅速に崩壊し、薬物が拡散、溶解、吸収されることが必要である。胃、腸液中での溶解、吸収が比較的速やかな薬物に関しては当然のことながら、錠剤、カプセル剤の崩壊時間がその吸収律速となるし、溶解、吸収がそれほど速くない薬物についても、錠剤、カプセル剤の崩壊が短時間で完結し、固形製剤を構成する各成分が一次粒子にまで分散することも、薬効成分の有効血中濃度を固形製剤処方設計どおり高めるために必要なことである。

これらのことから、錠剤、カプセル剤に如何に迅速な崩壊性を付与するかということについて関

25

心が払われるようになった。

錠剤の崩壊性を左右する因子の一つに錠剤硬度がある。錠剤硬度は高ければ高いほど好ましいが、錠剤硬度を高めると、それ自体が吸水膨潤機能による崩壊作用を有していない結晶セルロースやリン酸水素カルシウム等の賦形剤を処方した場合、錠剤崩壊時間が著しく長くなり、薬物の溶出を妨げることがある。したがってこの場合、製剤工程における錠剤周縁部の欠け、割れを防ぐために、錠剤硬度あるいは錠剤磨損度のあるレベルにまで維持し、かつ錠剤崩壊時間を短縮するという二律背反の関係を如何にして両者とも満足せしめるかという問題があつた。

35

3

この問題を解決するために、たとえば特公昭51-19017号に見られるとおり、崩壊剤であるヒドロキシプロピルセルロース（低置換度）と、賦形剤である結晶セルロースを配合して、錠剤硬度と崩壊度を同時に満足せしめようとの試みがなされたが、ヒドロキシプロピルセルロースの多大な吸水膨潤量に起因して、錠剤の吸湿性が増加したり、糖衣錠にクラッキングを発生し易くなったりするため、完全な解決策とはなりえていない。

カプセル剤の崩壊については、旭化成工業（株）出版「アビセル[®]時報」第28巻にも紹介されているとおり、内容物が粉体で充填されており、主薬あるいは賦形剤処方吸湿し易く、かつ固結し易いものでない限り、経時的にカプセル剤の崩壊時間が遅延するという現象もなく、錠剤に比べて崩壊性における問題は少ないのであるが、唯一の未解決の問題として、撥水性ないし疎水性薬物が処方されていると、均一混合された粉体混合物の全体が胃液等にぬれ難くなり、したがって粉末が液中に分散せず、溶解、吸収が遅れるということがあつた。この撥水性ないし疎水性薬物が処方された場合の崩壊、分散の悪さの問題は、カプセル剤に限らず錠剤でも同様であつて、この解決のために界面活性剤を添加することが多いが、界面活性剤の体内における挙動は必ずしも究解明されたとは言えず、かつまた界面活性剤は薬物の種類によつては複合体を形成することがあるなど、使いづらいこともあつて、この撥水性ないし疎水性薬物が処方された錠剤あるいはカプセル剤の崩壊性を如何に高めるかという問題は、製剤技術者の長年の課題であつた。

崩壊性と並んで固形製剤で重視されるべきことは、錠剤あるいはカプセル剤の（充填）重量バラツキの問題である。錠剤重量あるいはカプセル剤充填重量のバラツキは、それに包含される薬効成分含量のバラツキにも影響するため厳しく管理されるべきである。これらの重量バラツキの問題は、製剤コストの点から高速打錠機や高速充填機が採用されて、従来よりもより高速で製剤されるようになった今は、特に大きな問題となつている。

本発明は、これら個々の製剤上の問題を解決するための製剤組成物に関するものである。

本発明は、結晶セルロースと特定のデンプン

4

（以下変性デンプンと記す）を配合した賦形剤処方を用いることを特徴としている。さらに本発明は、粉末のまま直接圧縮成形する直打錠剤、あるいは粉末のまま直接充填する粉末充填カプセル剤に関するものである。

本発明で用いられる結晶セルロースとは、リンター、パルプ、再生繊維等のセルロース質を酸加水分解あるいはアルカリ酸化分解して得られる実質的に一定の重合度を有しており、一般にレベリング・オフ・ディー・ビー・セルロースと称されているものである。

また本発明でいう変性デンプンとは次のものを言う。すなわち、10～20%の冷水可溶分を持ち、見掛け密度が0.4～0.8g/ml、安息角が42度以下であり、少なくとも90%以上が100メッシュを通過するようなものであり、たとえば特公昭46-21471号に記載されているようなものである。

同公報にも記載のとおり、このような変性デンプンは、結合性と崩壊性を有しており、錠剤に使用される結合剤の全重量のうち、少なくとも50%に相当する量で存在させ、さらに好ましくは、結合剤として単独で用いるとき、優れた結合性と崩壊性を錠剤に付与するとされていた。

ところが、本発明者らがこのような変性デンプンを錠剤およびカプセル剤に応用して種々評価検討したところ、結晶セルロースと組み合わせることによつて、両者の単独系では決して得られない卓越した相乗効果をもたらされることを知つた。

結晶セルロースと変性デンプンを95/5～20/80、好ましくは90/10～40/60の比率で配合し、結合剤、賦形剤として錠剤中に処方すると、キャツピングやラミネーションを生じることなく、滑沢剤や増流動剤と併用しても、それほど錠剤硬度の低下を生じず、それでいて極めて短時間で崩壊が終了し、その崩壊パターンが、製剤技術者が切望する溶解型パターンを示す。これらの特徴は結晶セルロースや、変性デンプン単独系では決して得られない効果である。たとえば変性デンプンを単独で結合剤として用いると、滑沢剤や増流動剤の効果を強く受け、錠剤硬度はほとんど上らないし、キャツピングやラミネーションを起こす。錠剤の崩壊パターンも完全な溶解型パターンではなくて膨潤型の崩壊パターンを示す。

5

また変性デンプンを含まず、結晶セルロースを結合剤の主成分として使用すると、滑沢剤や増流動剤の影響を受け易いし、錠剤の速やかな崩壊は望めない。また崩壊パターンはブロック状に壊れる膨潤型であり、薬効成分の溶出速度もそれほど速いとは言えない。

結晶セルロースと変性デンプンの併用は、錠剤やカプセル剤の粉体混合工程における混合時間を短縮し、さらに薬効成分の含量均一性をも高めるという効果をもたらしてくれる。このことは人体に投与される固形製剤にとつて極めて重要なことである。この効果も、結晶セルロースや変性デンプンの単独系では決して得られない。

さらに、この両者の併用は、固形製剤処方に適度な流動性を与え、重量バラツキの小さな高速製剤を可能にする。たしかに変性デンプンだけを結合剤の主成分とした場合は、その良好な流動性により、一応高速打錠や高速充填が可能となるが、この場合、薬効成分がホッパー中で分離偏析を生じ易く、錠剤重量やカプセル充填重量を均一にしたところで、1錠中に含まれる主薬の含量がバラツキ、固形製剤として不適当なものとなる。なお、微結晶セルロース単独では流動性が不足して高速製剤が困難な場合が多いし、薬効成分の分離偏析に対する防止効果も、変性デンプン併用系に比べると小さい。

さらに驚くべき事実、結晶セルロースと変性デンプンを併用すると、撥水性あるいは疎水性薬物を処方した錠剤およびカプセル剤に極めて迅速な崩壊をもたらすのに加えて、その物性が経時的に安定しており、経時的に崩壊時間が長くなつたり、糖衣錠の糖衣層にクラッキングを生じるといったこともない。これらのことは結晶セルロースや変性デンプン単独系では達成し難いことである。

以上の有益な相乗効果は、結晶セルロースと変性デンプンを95/5~20/80の重量比率で配合し、賦形剤あるいは結合剤として錠剤、カプセル剤に添加したときもたらされる。

錠剤の一般的処方、薬効成分、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤から成り、必要により増流動剤、矯味剤、着色料、酸化防止剤等が加えられる。薬効成分は通常の場合、90重量%未満であり、50重量%未満の処方が多い。

賦形剤、結合剤の量は、薬効成分の添加量によ

6

つて左右されるため限定し難いが、錠剤処方の他の添加成分の添加量が比較的低いので、薬効成分を除いた実質量を占めるという意味において、10重量%以上添加され、30重量%以上添加される処方が最も多い。

本発明の結晶セルロースおよび変性デンプンは、この賦形剤、結合剤の一部または全部に使用される。本発明の効果を最大発揮させるには、結晶セルロースと変性デンプンの合計量が少なくとも錠剤重量の20%、好ましくは30%を占めるよう添加されることが必要である。20重量%未満では、撥水性ないし疎水性薬物を処方した錠剤の崩壊促進効果が達成されないし、錠剤硬度も十分に得られず、製剤中の重量バラツキも大となる。

カプセル剤の一般処方は、薬効成分、賦形剤、滑沢剤、増流動剤から成るが、薬効成分量は通常90重量%未満であり、70重量%の処方が多い。ここでは結晶セルロースと変性デンプンの合計量は、少なくともカプセル充填内容物の20重量%添加されることが必要であり、20重量%未満では、充填重量バラツキが大となるし、撥水性ないし疎水性薬物を処方したカプセル剤の場合、崩壊時に内容物が崩壊液表面に浮上し、液中に分散しなくなる。

本発明の錠剤、カプセル剤組成物には、結合剤、賦形剤、あるいは崩壊剤として、乳糖やコーンスターチ等の他の錠剤添加剤を加えることは自由であるが、いずれの場合も、規定した量の結晶セルロースと変性デンプンが包含されていなければ、本発明の効果は得られない。

なお、本発明によつて得た直接打錠による錠剤に糖衣やフィルムを施すのは自由である。

実施例 1

局方フエナセチン末と、結晶セルロース（旭化成工業（株）製アビセル[®]PH-101）、変性デンプン（A. E. Staley Manufacturing Co. 製STA-Rx[®]1500）を用いて表1のような処方を組み、菊水製作所製RT-S22型ロータリー打錠機（8mmφ、12R標準杵、50rpm）にて高速打錠を行なつた。評価結果を表2に示す。なお、錠剤重量は200mg±5mgの範囲で平均値を合わせた。用いた変性デンプンの水可溶分は16.0%であり、見掛け密度は0.6g/ml、安息角39度、100メッシュ篩通過分が97%であつ

7

8

た。

※をもたらしことが判明した。また瓶2～瓶5、瓶

表2より明らかなとおり、本発明による錠剤組 8～瓶11は溶解型の崩壊パターンを示した。
成物瓶2～瓶5および瓶8～瓶11は優れた品質※

表 1

直打錠剤処方（配合量：1kg）

瓶	フエナセチン	結晶セルロース	変性デンプン	ステアリン酸マ グネシウム
1	19%	80%	0%	1.0%
2	"	76	4	"
3	"	72	8	"
4	"	32	48	"
5	"	16	64	"
6	"	0	80	"
7	49	50	0	"
8	"	47.5	2.5	"
9	"	45	5	"
10	"	20	30	"
11	"	10	40	"
12	"	0	50	"

（注） 混合方法：5ℓ容V型ブレンダーにてフエナセチン／結晶セルロース／変性デンプンの三者を60分間混合し、次いでステアリン酸マグネシウムを添加して3分間混合した。

表 2

評 価 結 果

瓶	成型圧力 250 m/cm ²				成型圧力 500 m/cm ²			
	重量バラツキ(%)	硬度(kg)	崩壊度(分)	磨損度(%)	重量バラツキ(%)	硬度(kg)	崩壊度(分)	磨損度(%)
1	2.1	12	>30	<1	2.3	19	>60	<1
2	1.5	11	3	"	1.6	17	9	"
3	1.0	10	2	"	1.1	16	7	"
4	0.8	7	4	"	1.0	14	8	"
5	0.8	5	7	"	1.0	10	12	"
6	0.6	3	13	3	0.9	6	20	3

No	成型圧力 250 m/cm ²				成型圧力 500 m/cm ²			
	重量バラツキ(%)	硬度(kg)	崩壊度(分)	磨損度(%)	重量バラツキ(%)	硬度(kg)	崩壊度(分)	磨損度(%)
7	2.6	10	>30	<2	2.4	14	>60	<2
8	2.1	8	7	"	1.9	10	12	"
9	1.4	8	5	"	1.3	9	8	"
10	1.3	6	5	"	1.1	8	8	"
11	1.0	4	9	"	1.2	5	10	"
12	1.4	2	17	4	1.3	2(キャッピング)	20	4

- (注) (1) 重量バラツキ: 20錠サンプリングして、標準偏差を測定定算出し、(標準偏差/平均値)×100(%)で表示
 (2) 木屋式硬度計による。n=10の平均値
 (3) 磨損度: エルウエツカ錠剤磨損度試験機にて1分間処理(10錠)
 (4) 崩壊度: n=6のサンプルを日本薬局方(第9改正)の方法で人工胃液を用いて実施

実施例 2

実施例1の表1処方で作製した錠剤を、40℃、75%RHの温湿度条件下で1週間虐待テストに付したところ、表3の結果を得た。本発明の錠剤組成物は経時安定性に優れていることが判る。

表 3
虐待試験後の錠剤物性

No	硬度(kg)	崩壊度(分)
1	10	>30
2	10	3
3	10	2
4	6	4
5	5	6
6	2	11
7	8	>20
8	7	7
9	7	5
10	6	5
11	2	8
12	1	15

(注) 成形圧力250 m/cm²の錠剤

実施例 3

実施例1で得たNo1、No3、No6(いずれも成形圧力250 m/cm²)の錠剤を、AEA(三共(株)製)10%、タルク10%、メタノール45%、アセトン45%の組成で成るコーティング液で被覆し、被覆量10%の防湿コーティング錠を作製した。

次いで、砂糖840部、水375部、炭酸カルシウム225部、アラビヤガム15部、タルク75部、ゼラチン3部、PEP(フロイント産業(株)製)3部から成る糖衣下掛液処方で行ない、次いで、この下掛液100部、56%単シロップ100部から成る処方で行なつたのち、68%単シロップで上掛けし、素錠重量と同等量の糖衣層を形成させた。

このようにして得られた糖衣錠各40錠を40℃、75%RHの温湿度下に2週間放置したところ、No1は38/40、No6は40/40の割合でクラッキングを発生したが、No3はクラッキングを発生することなく安定であつた。

実施例 4

11

実施例1の表1処方(№1～№12)に、微粉末シリカ(エロジール200#;日本アエロジル(株)製)を外割で0.5%加え、充分に混合してカプセル充填用粉体とした。

カプセル充填機は(株)大阪自動機製作所製OCFH*

12

*-150型であり、充填能力は120000 cap/Hr の高速充填機である。2号カプセルを用いた充填結果は表4のとおりである。なお、充填量は約300mgに合わせた。

表 4

カプセル剤の評価結果

№	充填量	充填重量バラッキ(%)	崩壊度(分)	虐待後の崩壊度(分)
1	300	2.4	> 5	> 5
2	302	1.2	3	3
3	300	0.9	2	2
4	299	0.8	1	1
5	301	1.0	1	1
6	301	1.0	4	6
7	300	3.0	> 10	> 5
8	303	1.8	6	5
9	300	1.1	2	2
10	298	1.0	1	1
11	299	1.5	3	3
12	302	1.4	4	5

- (注) (1) 充填量: 空カプセル重量は差引いてある。
 (2) 崩壊度: 日本薬局方(第9改正)による。ただし、人工胃液使用
 (3) 虐待条件: 40℃、75%RH 1週間